

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Dezember 2004 (29.12.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/112813 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 35/78**,
31/35, A23L 1/30

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/006415

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Juni 2004 (15.06.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
03014143.6 24. Juni 2003 (24.06.2003) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **COGNIS IBERIA, S.L.** [ES/ES]; Poligono San Vin-
cente, E-08755 Castellbisbal (ES).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **RULL PROUS**, San-
tiago [ES/ES]; Francesc Carbonell 32-4a-2º, E-08034
Barcelona (ES). **ALAOUI ISMAILI, Small** [MA/ES];
Paseo Cordellas, 57, 4º, 1a, E-08290 Cerdanyola del Vallès
(ES). **FABRY, Bernd** [DE/DE]; Danziger Strasse 31,
41352 Korschenbroich (DE).

(74) Anwalt: **FABRY, Bernd**; Cognis Deutschland GmbH &
Co. KG, Postfach 13 01 64, 40551 Düsseldorf (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: LITCHI SINENSIS EXTRACTS CONTAINING OLIGOMERIC PROANTHOCYANIDINS

(54) Bezeichnung: EXTRAKTE VON LITCHI SINENSIS ENTHALTEND OLIGOMERE PROANTHOCYANIDINE

(57) Abstract: Disclosed are plant extracts containing at least 15 percent by weight of oligomeric proanthocyanidins of type OPC A2, the percentage being in relation to the active substance content. Said plant extracts are obtained by (a) subjecting peels of *litchi sinensis* fruit to an extraction process with low, optionally aqueous aliphatic alcohols, (b) optionally subjecting the extracts to chromatographic separation following concentration and/or filtration, (c) subjecting the OPC A2-rich fraction produced during chromatography to liquid/liquid extraction, and (d) separating the resulting organic phase. Also disclosed is the use of the inventive plant extracts for producing nutritional supplements and cosmetic and/or pharmaceutical preparations.

(57) Zusammenfassung: Pflanzliche Extrakte enthaltend - bezogen auf den Aktivsubstanzgehalt - wenigstens 15 Gew.-% an oligomeren Proanthocyanidinen des Typs OPC A2, die dadurch erhältlich sind, dass man (a) Schalen der Früchte von *Litchi sinensis* einer Extraktion mit niederen, gegebenenfalls wässrigen aliphatischen Alkoholen unterwirft, (b) die Extrakte gegebenenfalls nach einer Extraktion mit niederen, gegebenenfalls wässrigen aliphatischen Alkoholen unterwirft, (c) die bei der Chromatographie anfallende OPC A2-reiche Fraktion einer Flüssig/Flüssig-Extraktion unterwirft und (d) die resultierende organische Phase abtrennt. Verwendung der pflanzlichen Extrakte zur Herstellung von Nahrungsmittelergänzungsmitteln, kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zubereitungen.

WO 2004/112813 A1

5 EXTRAKTE VON LITCHI SINENSIS ENTHALTEND OLIGOMERE PROANTHOCYANIDINE

Gebiet der Erfindung

10 Die Erfindung befindet sich auf dem Gebiet der Nahrungsmittelergänzungsstoffe und betrifft spezielle botanische Extrakte mit einem hohen Gehalt an speziellen Wirkstoffen, ein neues Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in verschiedenen Bereichen.

15 Stand der Technik

Extrakte der schalen von Pflanzen der Gattung *Sapindaceae*, speziell der Spezies *Litchi sinensis* (Sonn.) sind bekannt für ihren hohen Gehalt an Flavonderivaten, insbesondere an Hydrier- oder Oxidationsprodukten des 2-phenyl-4H-1-benzopyrans oder deren Derivaten, wie z.B. Flavanen, Flavan-3-olen (Catechinen, Catechinoligomeren), Flavan-3,4-diolen (Leucoanthocyaniden), Flavonen, Flavonolen and Flavononen. Den Hauptanteil der Extrakte stellen jedoch kondensierte Tannine, sogenannte "oligomere Procyanodole" (OPC) dar. Es handelt sich dabei um Oligomere mit 2 bis 8 Monomeren vom Catechin- oder Epicatechintyp, wie z.B. Procyanidine, Proanthocyanidine, Procyanidoel, Oligoprocyanidine, Leucoanthocyanidine, Leucodelphinine, Leucocyanine sowie Anthocyanogene. OPC, insbesondere das besonders wirksame Proanthocyanidin A2 (OPC A2), zeigen Eigenschaften, die denen des Vitamins P ähneln, insbesondere die Inhibierung Matrixmetalloproteasen (MMP), MMP haben aber die Eigenschaft, die dermalen Makromoleküle des Bindegewebes, wie Proteoglycan, Collagen und Elastin anzugreifen, die Peptidbindungen zu lösen und damit ursächlich zur Hautalterung beizutragen. Auch bei inflammatorischen Prozessen in der Haut werden von den Makrophagen und von polymorphonuclearen neutrophilen Granulocyten Proteasen wie z.B. die Serin-Protease Elastase oder Matrix-Metallo-Proteasen (MMP) wie Collagenase und eine weitere, zu den MMP gehörende Elastin abbauende Elastase ausgeschüttet.

In diesem Zusammenhang sei die europäische Patentanmeldung EP 0978274 A1 (Kibun) erwähnt,
35 aus der kosmetische Zubereitungen für die topische Anwendung bekannt sind, die Emulgatoren vom

Typ der Sphingoglycolipide zusammen mit Litchi-Extrakten enthalten, wobei letztere zur Depigmentierung der Haut dienen. Ferner werden in der Europäischen Patentanmeldung EP 0965328 A1 (Kao) kosmetische Mittel offenbart, die Litchi-Extrakte zusammen mit speziellen Phosphorsäureestern enthalten. Keine der beiden Schriften enthält einen Hinweis, auf welche Weise Litchi-Extrakte hergestellt werden können oder auf deren orale Anwendung im Bereich der Nahrungsmittelergänzungsstoffe.

Die Herstellung von Lichi-Extrakten erweist sich in der Praxis als schwierig. Mit üblichen Techniken der Extraktion mit unterschiedlich polaren Lösemitteln werden nur Extrakte mit Gehalten bis zu 15 Gew.-% an OPC A2 erhalten, zu wenig, um die Extraktion wirtschaftlich durchzuführen und die Produkte unter ökonomisch vertretbaren Bedingungen zu vermarkten. Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung hat somit darin bestanden, Extrakte von *Litchi sinensis* sowie ein Verfahren zu deren Herstellung zur Verfügung zu stellen, welche – bezogen auf die Aktivsubstanz – wenigstens 15, vorzugsweise wenigstens 20 und insbesondere 20 bis 25 Gew.-% an oligomeren Proanthocyanidinen des Typs OPC A2 aufweisen. Ein weitere Aufgabe der Erfindung hat darin bestanden, Nahrungsmittelzusatzstoffe zu entwickeln, welche bei oraler Aufnahme sowohl der Hautalterung als auch Entzündungserscheinungen entgegenwirken.

20

Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind pflanzliche Extrakte enthaltend – bezogen auf den Aktivsubstanzgehalt - wenigstens 15 und vorzugsweise 20 bis 25 Gew.-% an oligomeren Proanthocyanidinen des Typs OPC A2, die dadurch erhältlich sind, dass man

- (a) Schalen der Früchte von *Litchi sinensis* einer Extraktion mit niederen, gegebenenfalls wässrigen aliphatischen Alkoholen unterwirft,
- (b) die Extrakte gegebenenfalls nach Konzentration und/oder Filtration einer chromatographischen Trennung unterzieht,
- (c) die bei der Chromatographie anfallende OPC A2-reiche Fraktion einer Flüssig/Flüssig-Extraktion unterwirft und
- (d) die resultierende organische Phase abtrennt.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass durch Kombination der Prozessschritte „Extraktion“, „Chromatographie“ und „Flüssig/Flüssig-Extraktion“ nunmehr Extrakte zugänglich sind, die die OPC A2 in deutlich höheren Konzentrationen enthalten als Produkte des Stands der Technik und die damit in ihrer MMP-inhibierenden und anti-inflammatorischen Wirkung deutlich leistungstärker sind.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung pflanzliche Extrakte enthaltend – bezogen auf den Aktivsubstanzgehalt - wenigstens 15 und vorzugsweise 20 bis 25 Gew.-% an oligomeren Proanthocyanidinen des Typs OPC A2, bei dem man

5

- (a) Schalen der Früchte von *Litchi sinensis* einer Extraktion mit niederen, gegebenenfalls wässrigen aliphatischen Alkoholen unterwirft,
- (b) die Extrakte gegebenenfalls nach Konzentration und/oder Filtration einer chromatographischen Trennung unterzieht,
- (c) die bei der Chromatographie anfallende OPC A2-reiche Fraktion einer Flüssig/Flüssig-Extraktion unterwirft und
- (d) die resultierende organische Phase abtrennt.

10

15 Extraktion

Die Herstellung der Extrakte kann in an sich bekannter Weise erfolgen, d.h. beispielsweise durch wässrigen, alkoholischen oder wässrig-alkoholischen Auszug der Pflanzen bzw. Pflanzenteile bzw. Schalen der Litchifrüchte. Geeignet sind alle herkömmlichen Extraktionsverfahren wie z.B. Mazeration, Remazeration, Digestion, Bewegungsmazeration, Wirbelextraktion, 20 Ultraschallextraktion, Gegenstromextraktion, Perkolation, Reperkolation, Evakolation (Extraktion unter vermindertem Druck), Diakolation oder Festflüssig-Extraktion unter kontinuierlichem Rückfluss. Für den großtechnischen Einsatz vorteilhaft ist die Perkulationsmethode. Als Ausgangsmaterial wird vorzugsweise von Litchischalen ausgegangen, die vor der Extraktion mechanisch zerkleinert werden können. Hierbei eignen sich alle dem Fachmann bekannten Zerkleinerungsmethoden, als Beispiel sei die Gefriermahlung genannt. Als Lösungsmittel für die Durchführung der Extraktionen können organische Lösungsmittel, Wasser (vorzugsweise heißes Wasser einer Temperatur von über 80 °C und insbesondere von über 95 °C) oder Gemische aus organischen Lösungsmitteln und Wasser, insbesondere niedermolekulare Alko- 30 hole mit mehr oder weniger hohen Wassergehalten, verwendet werden. Besonders bevorzugt ist die Extraktion mit Methanol, Ethanol sowie deren wässrigen Gemischen. Die Extraktion erfolgt in der Regel bei 20 bis 100 °C, bevorzugt bei 50 bis 70 °C. In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Extraktion unter Inertgasatmosphäre zur Vermeidung der Oxidation der Wirkstoffe des Extraktes. Dies ist insbesondere bei Extraktionen bei Temperaturen über 40 °C von Bedeutung. Die Extraktionszeiten werden vom Fachmann in Abhängigkeit vom 35 Ausgangsmaterial, dem Extraktionsverfahren, der Extraktionstemperatur, vom Verhältnis Lösungsmittel zu Rohstoff u.a. eingestellt. Nach der Extraktion können die erhaltenen Rohextrakte gegebenenfalls weiteren üblichen Schritten, wie beispielsweise Aufreinigung, Konzent-

ration und/oder Entfärbung unterzogen werden. Falls wünschenswert, können die so hergestellten Extrakte beispielsweise einer selektiven Abtrennung einzelner unerwünschter Inhaltsstoffe, unterzogen werden. Die Extraktion kann bis zu jedem beliebigen Extraktionsgrad erfolgen, wird aber gewöhnlich bis zur Erschöpfung durchgeführt. Typische Ausbeuten (= Trockensubstanzmenge des Extraktes bezogen auf eingesetzte Rohstoffmenge) bei der Extraktion der Litschischalen liegen bezogen auf OPC A2 im Bereich von 2 bis 3 Gew.-%.

Chromatographie und Flüssig/Flüssig Extraktion

Die chromatographische Reinigung und die Flüssig/Flüssig-Extraktion können in an sich bekannter Weise durchgeführt werden. Als Säulenmaterial für die Chromatographie haben sich Harze bewährt, die keine funktionellen Gruppen tragen. Die Trennung wird vorzugsweise bei 15 bis 30 °C durchgeführt, wobei als Laufmittel vor allem niedere aliphatische Alkohole mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methanol oder Ethanol in Betracht kommen. Für die nachfolgende Extraktion haben sich mit Wasser nicht mischbare Lösemittel bewährt, wie beispielsweise Butanol oder Ethylacetat. Die Extraktion wird dabei vorzugsweise bei Temperaturen von wenigstens 25 °C durchgeführt, wobei sich die obere Grenze aus dem Siedepunkt des Lösemittels ergibt.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Extrakte von *Litchi sinensis* im allgemeinen und die OPC A2-angereicherten neuen Extrakte im besonderen, verfügen gegenüber Produkten des Stands der Technik über eine höhere MMP-Inhibierung und eignen sich, beispielsweise unter dem Oberbegriff „cosmetic inside“ zur Herstellung von Nahrungsmittelergänzungstoffen. In einer besonderen Darreichungsform werden die Extrakte in verkapselter Form, z.B. als Gelatinekapseln, oder in mikroverkapselter Form eingesetzt. Geeignete Mikrokapseln mit Durchmessern in Bereich von 0,0001 bis 5 mm und Verfahren zu deren Herstellung sind beispielsweise den Druckschriften WO 01/01926, WO 01/01927, WO 01/01928, und WO 01/01929 (Primacare) zu entnehmen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft des weiteren die Verwendung der neuen OPC-A2 reichen Extrakte zur Herstellung von kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zubereitungen, in denen sie in Mengen von 0,1 bis 10, vorzugsweise 0,5 bis 5 und insbesondere 1 bis 2 Gew.-% enthalten sein können.

Beispiele

5

Beispiel 1

In einem 50-l-Reaktor wurden 3 kg zerkleinerte Schalen von *Litchi sinensis* mit einem Gehalt an OPC A2 von 0,4 Gew.-% vorgelegt und mit 30 kg wässrigen Methanol 60 min bei 50 °C extrahiert. Es wurden 23 kg einer Flüssigkeit mit einem Feststoffgehalt von 500 g erhalten, welcher einen OPC A2 Gehalt von 2 Gew.-% aufwies. Nach Aufkonzentrieren des Extraktes auf ein Volumen von 1,5 kg wurde die Flüssigkeit einer chromatographischen Reinigung bei 25 °C auf einer Säule mit einem Belag ohne funktionelle Gruppen und unter Einsatz von Ethanol als Laufmittel unterworfen, bei der 2,5 kg Extrakt mit einem Feststoffanteil von 80 g erhalten wurde. Der Extrakt wurde erneut bis auf ein Volumen von 500 g eingeengt und dann bei 45 °C einer Flüssig/Flüssig-Chromatographie mit wässrigem Butanol unterworfen. Während die intensiv rot gefärbte wässrige Phase nur – bezogen auf den Aktivsubstanzegehalt - Mengen kleiner 1 Gew.-% an OPC A2 aufwies, wurden 50 g einer leicht rötlich gefärbten organischen Phase erhalten, welche – bezogen auf den Aktivsubstanzegehalt - einen Gehalt an OPC A2 von 23 Gew.-% aufwies.

20

Vergleichsbeispiel V1

Analog Beispiel 1 wurden in einem 50-l-Reaktor 3 kg zerkleinerte Schalen von *Litchi sinensis* mit einem Gehalt an OPC A2 von 0,4 Gew.-% vorgelegt und mit 30 kg wässrigem Methanol 60 min bei 50 °C extrahiert. Nach Abtrennen des Methanols wurde ein Rückstand von 500 g erhalten, der in 1,5 l destilliertem Wasser aufgenommen wurde. Anschließend wurde diese Lösung mehrfach mit in Summe 3 l Ethylacetat extrahiert. Dabei wurde nach Trennung eine leicht rötlich gefärbte organische Phase erhalten, welche – bezogen auf den Aktivsubstanzegehalt - einen Gehalt an OPC A2 von 10 Gew.-% aufwies.

30

Wirksamkeit gegen Proteasen

Während einer Inflammation, werden aus den polymorphonuclearen neutrophilen Granulocy-
ten oder Makrophagen Hautproteasen, wie beispielsweise Collagenase freigesetzt. Ein ähnli-
5 cher Vorgang spielt sich gerade in der Haut älterer Menschen bei Einfluss von UV-Strahlen
ab. Die Proteasen – wegen ihres Gehaltes an zentralen Zinkionen auch als Matrix-Metallo-
Proteasen (MMP) bezeichnet – katalysieren wie schon erwähnt die Fragmentierung von Bin-
degewebsproteinen. Zur Untersuchung der Testsubstanzen auf Collagenaseinhibierung wurde
bakterielle Collagenase (*Clostridium histolyticum*) auf Gelatine als natürlichem Nährboden
10 verwendet, welche mit Fluorochrom (FITC, Calbiochem) markiert war. Die Inkubationszeit
betrug 60 min bei 20 °C, die Hydrolyse des Substrates wurde über die Fluoreszenz bei 393 nm
(Anregung bei 328 nm) verfolgt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Angege-
ben ist die Collagenase-Inhibierung in %.

15

Tabelle 1
Collagenase-Inhibierung (Angabe in %-rel.)

Bsp.	<u>Testprodukt</u>	Konzentration % (w/v)		
		0,001	0,005	0,01
2	Produkt gemäß Beispiel 1	18	46	67
V2	Produkt gemäß Beispiel V1	11	27	34

Die Ergebnisse zeigen, dass die erfindungsgemäßen Testsubstanzen in Abhängigkeit der Kon-
20 zentration über eine signifikante Inhibierungswirkung verfügen.

Patentansprüche

1. Pflanzliche Extrakte enthaltend – bezogen auf den Aktivsubstanzgehalt - wenigstens 15 Gew.-% an oligomeren Proanthocyanidinen des Typs OPC A2, dadurch erhältlich, dass man
- 5
- (a) Schalen der Früchte von *Litchi sinensis* einer Extraktion mit niederen, gegebenenfalls wässrigen aliphatischen Alkoholen unterwirft,
- 10 (b) die Extrakte gegebenenfalls nach Konzentration und/oder Filtration einer chromatographischen Trennung unterzieht,
- (c) die bei der Chromatographie anfallende OPC A2-reiche Fraktion einer Flüssig/Flüssig-Extraktion unterwirft und
- (d) die resultierende organische Phase abtrennt.
- 15
2. Extrakte nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie 20 bis 25 Gew.-% OPC A2 enthalten.
3. Verfahren zur Herstellung pflanzlicher Extrakte mit wenigstens 15 Gew.-% an oligomeren Proanthocyanidinen des Typs OPC A2, bei dem man
- 20
- (a) Schalen der Früchte von *Litchi sinensis* einer Extraktion mit niederen, gegebenenfalls wässrigen aliphatischen Alkoholen unterwirft,
- (b) die Extrakte gegebenenfalls nach Konzentration und/oder Filtration einer chromatographischen Trennung unterzieht,
- 25 (c) die bei der Chromatographie anfallende OPC A2-reiche Fraktion einer Flüssig/Flüssig-Extraktion unterwirft und
- (d) die resultierende organische Phase abtrennt.
- 30
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man gegebenenfalls wässrigen Methanol oder Ethanol einsetzt.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 3 und/oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Extraktion bei Temperaturen im Bereich von 30 bis 70 °C durchführt.
- 35
6. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die chromatographische Trennung auf einer Säule durchführt, deren Belag keine funktionellen Gruppen aufweist.

7. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die chromatographische Trennung mit Laufmitteln durchführt, die ausgewählt sind aus der Gruppe der aliphatischen Alkohole mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.
- 5 8. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Flüssig/Flüssig-Extraktion unter Verwendung von nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln durchführt.
9. Verwendung von Extrakten der *Litchi sinensis* zur Herstellung von
- 10 Nahrungsmittelergänzungstoffen.
10. Verwendung von Extrakten nach Anspruch 1 zur Herstellung von kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zubereitungen.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/006415

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K8/97 A61K31/35 A23L1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, FSTA, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X.	EP 0 713 706 A (SUNTORY LTD) 29 May 1996 (1996-05-29) claims 4,11; examples 1,4	1,2,10
X	EP 0 659 402 A (INDENA SPA) 28 June 1995 (1995-06-28) claims 1,5; example 4	1,2,9,10
X	US 4 863 956 A (GABETTA BRUNO ET AL) 5 September 1989 (1989-09-05)	1,2,10
A	column 2, line 27 - line 47; example 1	3-5,8
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 September 2004

Date of mailing of the international search report

22/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Groh, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/006415

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199935 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D16, AN 1999-405815 XP002259113 & CN 1 215 082 A (UNIV POLYTECHNIC COLLEGE HUANAN TROPICAL) 28 April 1999 (1999-04-28) abstract</p>	9
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199739 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A97, AN 1997-416119 XP002259114 "Litchi taste instant drink" & CN 1 113 718 A (XIA M) 27 December 1995 (1995-12-27) abstract</p>	9
A	<p>US 5 650 432 A (WALKER EDWARD B ET AL) 22 July 1997 (1997-07-22) column 2, line 15 - line 16; example 1</p>	10
X	<p>SARNI-MANCHADO P; LE ROUX E: "Phenolic composition of Litchi Fruit Pericap" AGRIC. FOOD CHEM., vol. 48, 2000, pages 5995-6002, XP002259112 abstract</p>	1,3-8,10
A	<p>EP 1 247 527 A (COGNIS FRANCE S A) 9 October 2002 (2002-10-09) claims 1-3,7-14</p>	1-10
A		10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/006415

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0713706	A	29-05-1996	EP 0713706 A2	29-05-1996
			FI 955691 A	29-05-1996
			JP 8225453 A	03-09-1996
			NO 954834 A	29-05-1996
			US 5607965 A	04-03-1997
EP 0659402	A	28-06-1995	IT 1265312 B1	31-10-1996
			AT 214264 T	15-03-2002
			AU 677048 B2	10-04-1997
			AU 6313294 A	13-07-1995
			CA 2123739 A1	22-06-1995
			CN 1111506 A , B	15-11-1995
			DE 69430109 D1	18-04-2002
			DE 69430109 T2	02-10-2002
			DE 659402 T1	10-10-1996
			DK 659402 T3	17-06-2002
			EP 0659402 A2	28-06-1995
			ES 2081781 T1	16-03-1996
			FI 942452 A	22-06-1995
			GR 96300007 T1	29-02-1996
			HK 1011616 A1	02-08-2002
			JP 7196534 A	01-08-1995
			PT 659402 T	28-06-2002
			US 5648377 A	15-07-1997
US 4863956	A	05-09-1989	AT 56868 T	15-10-1990
			DE 3674500 D1	31-10-1990
			EP 0210785 A1	04-02-1987
			ES 2000532 A6	01-03-1988
			GR 861847 A1	17-09-1986
			JP 62077390 A	09-04-1987
			PT 83007 A , B	01-08-1986
			US 4925870 A	15-05-1990
			US 4925871 A	15-05-1990
CN 1215082	A	28-04-1999	NONE	
CN 1113718	A	27-12-1995	NONE	
US 5650432	A	22-07-1997	AU 703158 B2	18-03-1999
			AU 5370096 A	16-10-1996
			BR 9607939 A	30-11-1999
			CA 2214464 A1	03-10-1996
			CN 1179104 A , B	15-04-1998
			EP 0814825 A1	07-01-1998
			JP 11502849 T	09-03-1999
			NZ 513644 A	29-04-2003
			WO 9630033 A1	03-10-1996
			US 5646178 A	08-07-1997
EP 1247527	A	09-10-2002	EP 1247527 A1	09-10-2002
			WO 02080949 A1	17-10-2002
			EP 1372685 A1	02-01-2004
			US 2004101508 A1	27-05-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006415

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K8/97 A61K31/35 A23L1/30

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K A23L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, FSTA, BIOSIS, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	EP 0 713 706 A (SUNTORY LTD) 29. Mai 1996 (1996-05-29) Ansprüche 4,11; Beispiele 1,4	1,2,10
X	EP 0 659 402 A (INDENA SPA) 28. Juni 1995 (1995-06-28) Ansprüche 1,5; Beispiel 4	1,2,9,10
X	US 4 863 956 A (GABETTA BRUNO ET AL) 5. September 1989 (1989-09-05)	1,2,10
A	Spalte 2, Zeile 27 - Zeile 47; Beispiel 1	3-5,8
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. September 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

22/10/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Groh, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006415

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199935 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D16, AN 1999-405815 XP002259113 & CN 1 215 082 A (UNIV POLYTECHNIC COLLEGE HUANAN TROPICAL) 28. April 1999 (1999-04-28) Zusammenfassung</p>	9
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 199739 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A97, AN 1997-416119 XP002259114 "Litchi taste instant drink" & CN 1 113 718 A (XIA M) 27. Dezember 1995 (1995-12-27) Zusammenfassung</p>	9
A	<p>US 5 650 432 A (WALKER EDWARD B ET AL) 22. Juli 1997 (1997-07-22) Spalte 2, Zeile 15 - Zeile 16; Beispiel 1</p>	10
X	<p>SARNI-MANCHADO P; LE ROUX E: "Phenolic composition of Litchi Fruit Pericarp" AGRIC. FOOD CHEM., Bd. 48, 2000, Seiten 5995-6002, XP002259112 Zusammenfassung</p>	1,3-8,10
A	<p>EP 1 247 527 A (COGNIS FRANCE S A) 9. Oktober 2002 (2002-10-09) Ansprüche 1-3,7-14</p>	1-10
A		10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/006415

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0713706	A	29-05-1996	EP 0713706 A2	29-05-1996
			FI 955691 A	29-05-1996
			JP 8225453 A	03-09-1996
			NO 954834 A	29-05-1996
			US 5607965 A	04-03-1997
EP 0659402	A	28-06-1995	IT 1265312 B1	31-10-1996
			AT 214264 T	15-03-2002
			AU 677048 B2	10-04-1997
			AU 6313294 A	13-07-1995
			CA 2123739 A1	22-06-1995
			CN 1111506 A , B	15-11-1995
			DE 69430109 D1	18-04-2002
			DE 69430109 T2	02-10-2002
			DE 659402 T1	10-10-1996
			DK 659402 T3	17-06-2002
			EP 0659402 A2	28-06-1995
			ES 2081781 T1	16-03-1996
			FI 942452 A	22-06-1995
			GR 96300007 T1	29-02-1996
			HK 1011616 A1	02-08-2002
			JP 7196534 A	01-08-1995
			PT 659402 T	28-06-2002
			US 5648377 A	15-07-1997
US 4863956	A	05-09-1989	AT 56868 T	15-10-1990
			DE 3674500 D1	31-10-1990
			EP 0210785 A1	04-02-1987
			ES 2000532 A6	01-03-1988
			GR 861847 A1	17-09-1986
			JP 62077390 A	09-04-1987
			PT 83007 A , B	01-08-1986
			US 4925870 A	15-05-1990
			US 4925871 A	15-05-1990
CN 1215082	A	28-04-1999	KEINE	
CN 1113718	A	27-12-1995	KEINE	
US 5650432	A	22-07-1997	AU 703158 B2	18-03-1999
			AU 5370096 A	16-10-1996
			BR 9607939 A	30-11-1999
			CA 2214464 A1	03-10-1996
			CN 1179104 A , B	15-04-1998
			EP 0814825 A1	07-01-1998
			JP 11502849 T	09-03-1999
			NZ 513644 A	29-04-2003
			WO 9630033 A1	03-10-1996
			US 5646178 A	08-07-1997
EP 1247527	A	09-10-2002	EP 1247527 A1	09-10-2002
			WO 02080949 A1	17-10-2002
			EP 1372685 A1	02-01-2004
			US 2004101508 A1	27-05-2004